

**Etude clinique comparative,
en double anonymat,
entre le "bactrim" et la "stabicilline"
dans le traitement des desmodontites aiguës
d'origine infectieuse**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine-dentaire

par

Claude-André MORDASINI

de

COMOLOGNO (Tessin)

Thèse N° 306

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1973

**Etude clinique comparative,
en double anonymat,
entre le "bactrim" et la "stabicilline"
dans le traitement des desmodontites aiguës
d'origine infectieuse**

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine-dentaire

par

Claude-André MORDASINI

de

COMOLOGNO (Tessin)

Thèse N° 306

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1973

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Giuseppe Fiore-Donno, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 10 octobre 1973

Le doyen :
William Geisendorf

Thèse No 306



Chapitre 1 : INTRODUCTION

L'introduction de la chimiothérapie prophylactique et thérapeutique a été d'un grand profit pour la stomatologie.

Nombre d'affections buccales qui étaient auparavant considérées comme dangereuses à cause de leurs complications infectieuses souvent graves, parfois même mortelles, peuvent aujourd'hui être soignées sans risques si l'on recourt convenablement à cette forme de médication (THOMA 1969).

Il convient cependant d'avoir toujours à l'esprit que cette thérapeutique n'est pas applicable en toutes circonstances, mais se réclame d'indications précises et justifiées (CAWSON 1968).

Parmi les infections que nous affrontons fréquemment, il en est une qui, dans de nombreux cas, peut exiger une thérapie par voie générale: il s'agit de la desmodontite.

1.1. Définition

Le desmodonte est un tissu composé d'éléments fibrillaires et cellulaires qui remplit l'espace laissé libre entre la partie radiculaire de la dent et l'os alvéolaire (HELD et CHAPUT 1959).

On distingue, selon l'étiologie, plusieurs types de desmodontites et les subdivise en aiguës, subaiguës et chroniques.

Seules les desmodontites aiguës d'origine infectieuse nous intéressent dans ce travail.

Après une nécrose pulpaire, causée dans 80 % des cas par une carie perforante (BAUME 1972), les bactéries de la cavité buccale envahissent les canaux radiculaires en tendant à atteindre l'espace desmodontal, ainsi que l'os alvéolaire para-apical.

Lorsqu'on évoque une desmodontite, il s'agit en réalité, ainsi que l'ont démontré les observations histo-pathologiques de SIEGMUND (1930), d'une atteinte associée du desmodonte et des espaces médullo-osseux avoisinants.

A ce niveau va se dérouler un processus possédant toutes les caractéristiques d'une inflammation située en un point quelconque de l'organisme, c'est-à-dire, essentiellement, une dilatation des capillaires, une accumulation de leucocytes et d'exsudat impliquant une augmentation de la pression dans le desmodonte (OGILVIE et INGLE 1965).

Cette inflammation explique la grande sensibilité de la dent soumise à une pression, même très légère.

1.2. *Diagnostic*

L'anamnèse est souvent très révélatrice et suffit à conduire à un diagnostic qu'il sera ensuite aisé de vérifier par un examen endo-buccal. Le patient se rappelle avoir ressenti, au cours des semaines ou des mois précédents, des douleurs bien localisées, d'abord fugaces et en rapport avec l'absorption de liquides ou d'aliments froids, douleurs qui devinrent ensuite plus tenaces et fréquentes, avant de disparaître totalement. Il ne consultera que lorsque la douleur se manifesterà à nouveau au moment où la nécrose aura succédé, à plus ou moins brève échéance, à la pulpite primitive et permis aux bactéries saprophytes de la bouche de pénétrer dans l'os alvéolaire pour devenir pathogènes et provoquer une desmodontite.

1.2.1. *Signes locaux*

L'inspection endo-buccale permet de constater que la muqueuse de la région apicale de la dent est fréquemment rougeâtre, teinte due à une infiltration inflammatoire. La couronne de la dent, pour sa part, peut prendre une teinte plus grisâtre que celle des dents voisines, conséquence de la nécrose qui a entraîné une transformation de l'hémoglobine libérée. Le test du froid est négatif, tandis que le test du chaud peut momentanément augmenter la douleur. Une simple pression axiale ou latérale permet de corroborer le diagnostic présumé; la douleur ainsi évoquée est pathognomonique de la desmodontite aigüe.

1.2.2. *Signes généraux*

Ils sont moins constants et moins nets que les signes locaux.

Fréquemment le patient se présente avec un faciès pâle, les traits tirés, conséquences d'une ou de plusieurs nuits d'insomnie, les douleurs étant exacerbées par la position couchée.

Si la desmodontite aigüe dure depuis plusieurs jours ou succède à une période de douleurs chroniques, les ganglions drainant le territoire de la dent concernée sont sensibles à la palpation et le patient peut présenter une température légèrement supérieure à la normale.

1.2.3. *Éléments radiologiques*

La radiographie intra-buccale est non seulement utile pour préciser le diagnostic, mais encore pour déterminer l'étendue de la lésion périapicale dans le cas où la nécrose pulpaire est relativement ancienne, suffisamment en tout cas pour que l'atteinte osseuse ne se limite plus strictement au voisinage de l'espace desmodontal.

Plus fréquemment, on peut remarquer un espace desmodontal élargi, ce qui se traduit alors par une mobilité augmentée de la dent.

1.3. *Approche thérapeutique*

Le diagnostic étant posé, il s'agit d'appliquer une thérapeutique rapide et efficace pour, d'une part, soulager le patient et, d'autre part, enrayer la propagation de l'infection.

Souvent les manoeuvres de désinfection endodontique ne sont pas applicables en raison de la douleur aigüe engendrée par la pression, même minime, nécessaire pour les pratiquer. A ce stade un drainage par incision de la muqueuse est sans effet, aucun abcès n'étant formé. On a préconisé le drainage transalvéolaire par création, au moyen d'une fraise, d'un tunnel mettant en communication la région apicale avec le vestibule, procédé qui n'est pas sans présenter quelque danger en phase aigüe. Il est alors préférable de tenter d'agir sur l'infection par voie générale. Ce mode de faire permettra en outre d'aborder ultérieurement, dans de bonnes conditions, une thérapeutique locale, naturellement indispensable. C'est alors que se pose le problème du choix d'un médicament antibactérien susceptible d'agir à partir d'une voie générale sur le foyer localisé (DOBBS et PRINZ, 1951, HENNION et MARIE, 1963).

Parmi ces antibiotiques, la Stabicilline* a depuis de nombreuses années donné des preuves de son efficacité. Récemment l'apparition du Bactrim** en tant qu'agent chimiothérapeutique, a ouvert de nouvelles voies dans le traitement des infections en médecine-dentaire.

1.4. *Buts*

La présente étude clinique en double anonymat a eu pour but de comparer, sur une base homogène, les degrés d'efficacité respective du Bactrim et de la Stabicilline ainsi que leur tolérance dans le traitement de la desmodontite aigüe.

Une revue de la littérature n'a révélé aucune étude analogue au sujet du Bactrim et de la Stabicilline.

* Stabicilline : VIFOR, Genève.

** Bactrim : ROCHE, Bâle.

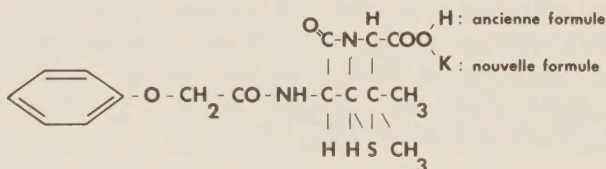
CHAPITRE 2

GÉNÉRALITÉS COMPARÉES AU SUJET DE LA STABICILLINE ET DU BACTRIM

A titre d'indication, nous rappelons les caractéristiques essentielles des deux médicaments que nous comparons.

2.1. *Stabicilline*

La Stabicilline était, jusqu'au début de 1971, une pénicilline-V acide ou phénoxyméthyl-pénicilline. Depuis, sa structure chimique a été légèrement modifiée, le H du groupe COOH ayant été substitué par un K; cette transformation n'exercerait aucune incidence sur les propriétés importantes du médicament, soit sa stabilité aux pH acides de l'estomac, sa concentration plasmatique et son excrétion urinaire.



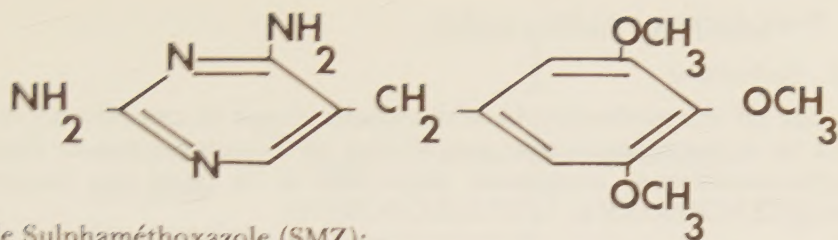
1mg. = 1670 UI

Cette composition est avant tout remarquable pour son acidorésistance (GIOVANNINI, 1954; BRANDL, GIOVANNINI et MARGREITER, 1953).

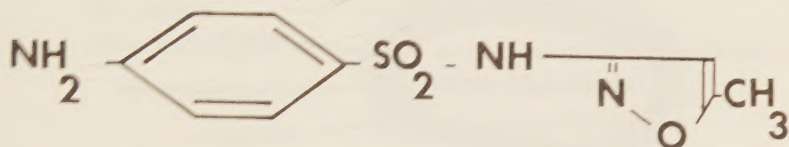
Ces auteurs ont expérimentalement démontré qu'un milieu acide de pH 1 à 3 n'exerce qu'une action inactivante quantitativement négligeable sur les molécules de pénicilline-V et qu'à ces niveaux de pH, d'autre part, la solubilité de cette substance est très faible. Elle est en revanche très grande avec un pH de 4 que l'on rencontre dans le duodénum où se produit la résorption, en quantités variables selon les individus, mais habituellement comprise entre 50 et 70% (JUNCHE et RAASCHOU, 1957; DIMMLING, 1970; BRUNNER et GIOVANNINI, 1955).

2.2. *Bactrim*

En ce qui concerne le Bactrim, notons tout d'abord qu'il contient deux substances actives, la Triméthoprine (TM), dont la formule est la suivante:



et le Sulphaméthoxazole (SMZ):



Un comprimé de Bactrim pour adulte est composé de 80 mg. de TM et de 400 mg. de SMZ.

D'après SCHWARTZ et ZIEGLER (1969), sa résorption est presque totale, 4% seulement se retrouvant dans les selles.

Il possède une propriété spécialement intéressante, soit celle que l'on appelle potentialisation, à savoir que l'administration conjointe de TM et de SMZ produit un effet beaucoup plus conséquent que celui que l'on obtiendrait en additionnant l'efficacité propre de chaque composant administré isolément (BUSHBY et HITCHINGS, 1968).

Le tableau 1 (page 22), sans en expliquer le mécanisme, donne une idée précise de l'importance de ce processus. Il a été établi sur la base d'expériences effectuées avec des souris infectées par injection intrapéritonéale de *Proteus Vugaris* et démontre qu'il est possible d'obtenir un effet maximum avec des doses faibles, d'où diminution de la toxicité.

2.2. Spectre d'action

La flore des canaux dentaires infectés, à l'image de la flore buccale, est extrêmement variée (GROSSMANN, 1959). Il n'est pratiquement pas possible d'en déterminer, de cas en cas, l'exacte composition; aussi est-il indispensable de recourir à des médicaments antibactériens à large spectre d'action.

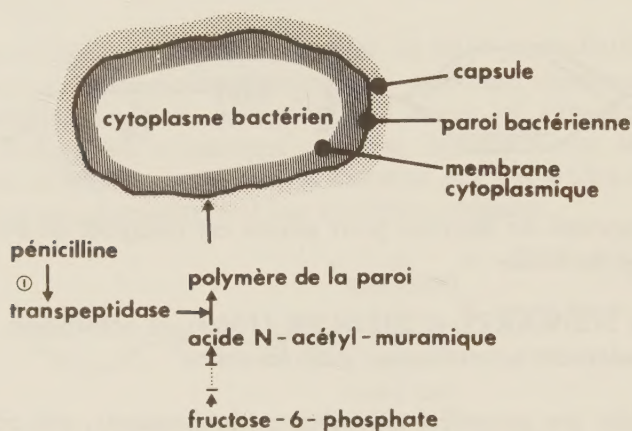
Le tableau 2 (page 23) montre les relations existant entre la flore radiculaire et les spectres d'action de la Stabacilline et du Bactrim.

2.3. Mode d'action

2.3.1. Stabicilline

Elle est essentiellement bactériostatique et agit en empêchant l'édification de la paroi bactérienne par blocage de l'incorporation de l'acide N-acétyl-muramique, composant important de la paroi des bactéries Gram $\oplus$ (KUSCHINSKY et LUELLMANN, 1970).

WALTER et HEILMEYER (1969) schématisent ainsi son activité:



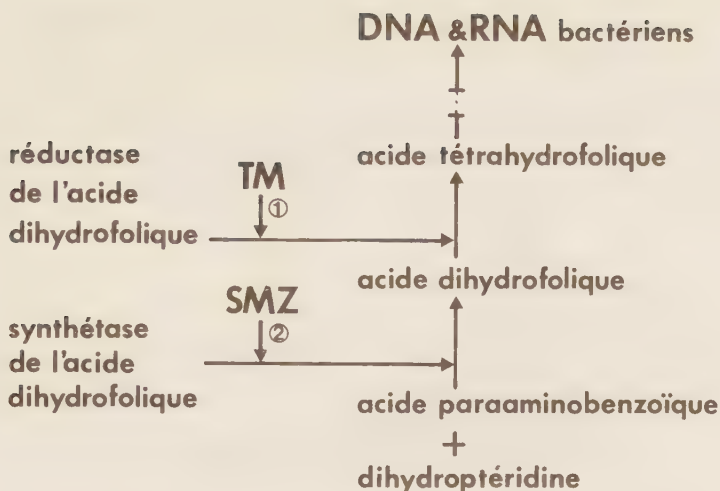
Ils précisent que la pénicilline se lie de façon irréversible à l'enzyme transpeptidase dont l'intervention, indispensable à l'édification de la paroi bactérienne, est ainsi bloquée.

Or la paroi des bactéries Gram $\oplus$ contient 40 à 50% de mucopeptides, celle des Gram $\ominus$ 1 à 5% et celle des cellules humaines en est exempte (WALTER et HEILMEYER, 1969).

Ainsi s'expliquent la moindre sensibilité ou la résistance des germes Gram $\oplus$ et l'absence de toxicité de la pénicilline pour l'organisme humain.

2.3.2. Bactrim

Comme les autres sulfamidés, il intervient par inhibition compétitive avec l'acide para-amino-benzoïque (PABA), ce que nous savons depuis longtemps (GOODMAN et GILMAN, 1970), mais agit en plus sur deux systèmes enzymatiques dont l'activité est indispensable à la synthèse du RNA et du DNA bactériens (BUSHBY et HITCHINGS, 1968), ce qu'HITCHINGS (1969) schématise comme suit:



La Triméthoprime et le Sulphaméthoxazole bloquent respectivement en 1 et en 2 les transformations enzymatiques nécessaires à l'édification de l'ADN et du RNA indispensables à la cellule bactérienne.

2.4. Concentration plasmatique

Il convient de relever que ces valeurs peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre et qu'il serait donc faux de vouloir en tirer des conclusions trop strictes (DIMMLING, 1970; HEWITT, 1963).

2.4.1. Stabicilline

D'après JUNCHER et RAASCHOU (1957), la courbe de concentration plasmatique, après absorption par voie buccale de 400.000 UI, s'établit selon la figure 1.

Elle atteint son maximum en moins d'une heure pour décroître ensuite très rapidement.

2.4.2. Bactrim

La figure 2, établie après absorption orale de 2 comprimés de Bactrim, c'est-à-dire de 800 mg de SMZ et de 160 mg de TM, montre de manière intéressante et utile que le taux sanguin reste important pendant 12 heures, ce qui permet de l'administrer à raison de 2 prises journalières seulement.

Figure 1 : Concentration plasmatique de la Stabacilline

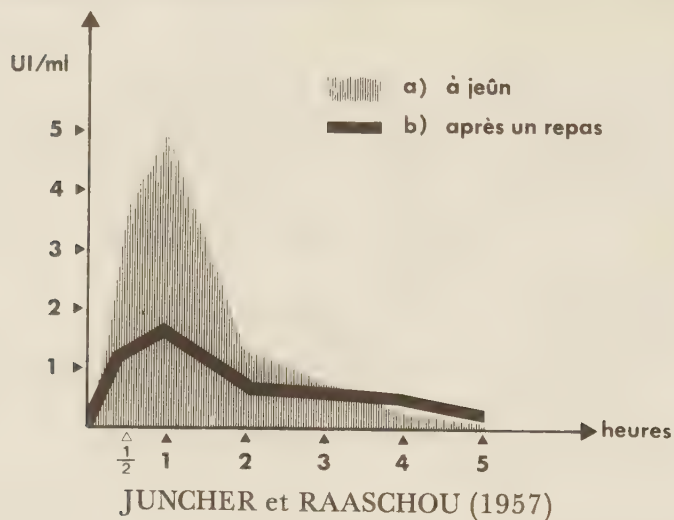
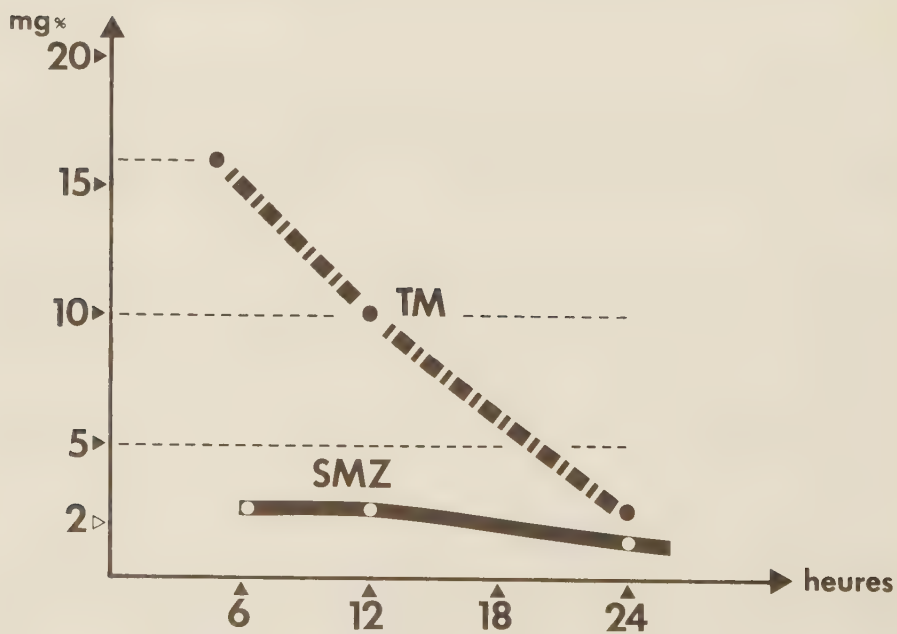


Figure 2 : Concentration plasmatique du Bactrim



TM: SCHWARTZ et ZIEGLER (1969)

SMZ: BRANDMAN et ENGELBERG (1960)

2.5. Elimination urinaire

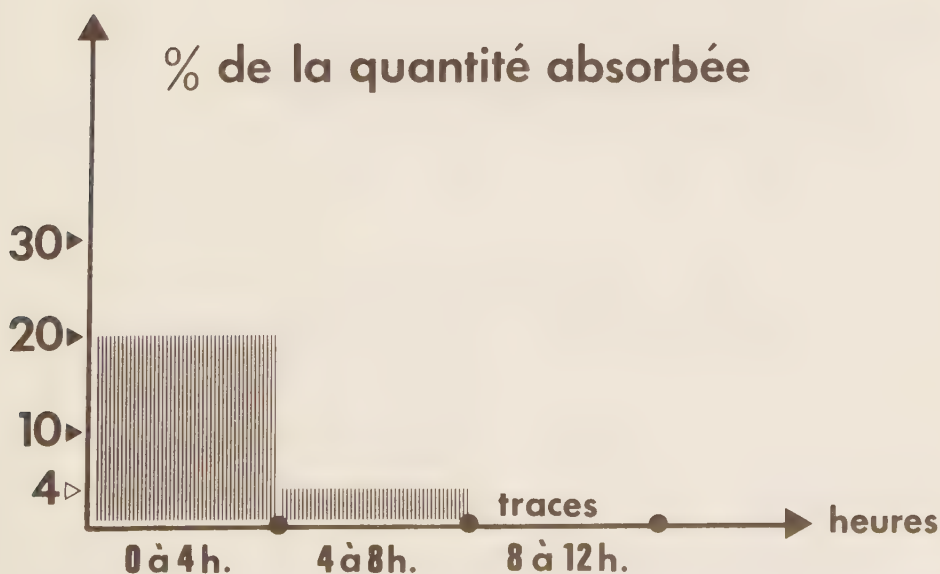
2.5.1. Stabicilline

La fraction résorbée de Stabicilline, en général voisine de 50% de la quantité absorbée, se retrouve rapidement dans l'urine pour n'y figurer que par traces 8 heures après la prise du médicament, comme le démontre la figure 3.

2.5.2. Bactrim

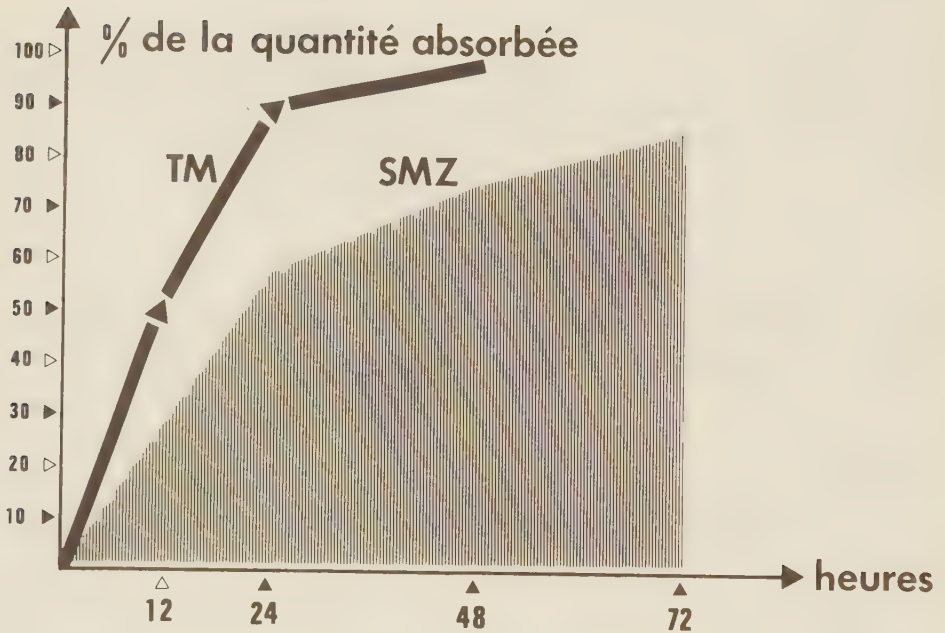
La figure 4 montre que, quasiment résorbé à 100%, le Bactrim n'est que lentement éliminé dans l'urine. Le temps de demi-élimination de la TM est en effet voisin de 12 heures et celui de la SMZ de 24 heures.

Figure 3: Elimination urinaire de la Stabicilline après absorption orale de 250.000 UI.



BERLIN et BRANTE (1958)

Figure 4: Elimination urinaire du Bactrim après absorption orale de 2 comprimés.



TM: SCHWARTZ et ZIEGLER (1969)

SMZ: BRANDMAN et ENGELBERG (1960)

2.6. Posologie

2.6.1. Stabacilline

Alors que le fabricant préconise 1 à 2 millions d'UI par jour en 2 ou 3 prises, la littérature fournit des indications divergentes et basées sur la seule expérience clinique (FINN 1967, MUMFORD, 1966; ABRAMSON et NORRIS, 1966; SOUBIRAN, 1964; KRUGER, 1964; BICKEL, 1956).

2.6.2. *Bactrim*

Le fabricant recommande, dans les cas courants, 4 comprimés le premier jour du traitement, puis 2 au cours de chaque jour suivant; on peut, si l'infection est sévère, aller jusqu'à 6 comprimés comme dose d'attaque et 4 comme dose d'entretien.

Chapitre 3 : MATÉRIEL ET MÉTHODES

3.1. *Choix des patients*

Nous avons sélectionné 36 patients souffrant de desmodontite aigüe et paraissant à même de collaborer efficacement à nos investigations. Nous nous sommes, de plus, assurés, par une anamnèse préliminaire, qu'ils n'avaient ni troubles digestifs, ni affections circulatoires, cardiaques ou rénales susceptibles a priori de rendre impossible le recours à la thérapeutique envisagée.

Pour les patients retenus, nous avons établi une fiche d'observation divisée en trois parties, A, B et C. La première renfermant les indications concernant le patient avant le traitement, la seconde destinée à recueillir les données à propos de l'évolution de son affection en cours de traitement et la troisième mentionnant les résultats obtenus.

Grâce à la partie A de la fiche d'observation, nous avons pu décrire avec précision le status général et local du patient, afin de déterminer l'homogénéité de notre casuistique (tableau 3) et de nous y référer pour déceler les changements qui surviendraient 2 jours et 7 jours plus tard.

La partie B de la même fiche a permis de noter le traitement qui a été réalisé de manière rigoureusement identique chez chaque patient. Il est resté strictement limité à la prescription de la thérapie antibactérienne, conduite selon la description qui suit.

L'approche thérapeutique a été menée en double anonymat. Chaque patient a reçu un emballage standard numéroté se référant à une liste de chiffres conservée sous pli fermé pendant toute la durée de l'expérimentation. Cet emballage de 4 flacons, préparés par la maison HOFFMANN LA ROCHE, contenait soit le principe actif de la Stabicilline, soit celui du Bactrim. Chaque flacon portait une étiquette avec la mention "matin" pour le premier, "midi" pour le second, "soir" pour le troisième et "nuit" pour le quatrième. Les capsules contenues dans ces flacons renfermaient chacune 250.000 UI de pénicilline-V-K ou, pour les patients recevant le Bactrim, 400 mg de sulfa-méthoxazole et 80 mg de triméthoprime pour celles des flacons "matin" et "Soir", celles des flacons "midi" et "nuit" étaient des placebos. Toutes ces capsules étaient absolument identiques.

FICHE D'OBSERVATION

Nom et prénom du patient		Année de naissance:	
		sexe:	
A — Status clinique			
1) Etat général et anamnèse générale			
2) Hygiène		insuffisante — bonne	
3) Etat de la gencive		saine — enflammée	
4) Etat de la denture		soignée — négligée	
Diagnostic			
Caractéristiques de la lésion:			
date d'apparition:			
forme:			
dimensions:			
consistance:			
ganglions:			
douleur:		aigüe — subaigüe	
		localisée — diffuse	
B — Traitement et examens			
1) Antibactérien			
posologie:			
2) Analyses sanguines			
avant traitement		après 7 jours de traitement	
Globules rouges/mm ³		:	
Hb %		:	
Hb g. %		:	
Globules blancs/mm ³		:	
Neutro. segm.		:	
Neutro. non segm.		:	
3) Effets secondaires			
maux de tête:		troubles digestifs:	
autres:			
C — Efficacité thérapeutique			
Nul:		Mauvais: Bon: Excellent:	

Nous avons pu ainsi respecter la posologie de la Stabacilline recommandée par la maison VIFOR, à savoir une dose journalière de 2 millions d'UI en 4 prises de 500.000 UI. Quant aux patients traités au Bactrim, ils ont reçu 2 fois 2 comprimés par jour.

Pour permettre d'effectuer des contrôles sanguins, nous avons réalisé, chez 26 patients, entre 9 heures et 10 heures du matin, 2 prises de 2 ml. de sang veineux; une lors de la première consultation, soit juste avant le début du traitement et la deuxième après 7 jours d'absorption régulière de médicament antibactérien. Ces analyses avaient pour but de mettre en évidence d'éventuelles modifications de la formule sanguine en cours de traitement.

En ce qui concerne l'observation des effets secondaires, nous nous sommes référés à la littérature qui cite le plus souvent des maux de tête et des troubles digestifs. Cette base n'avait toutefois aucun but restrictif et nous nous sommes efforcés de mettre en évidence, par une anamnèse étendue, tous les troubles susceptibles d'être imputés à notre thérapeutique.

La troisième partie C, relative à l'efficacité thérapeutique, nous a permis d'observer les résultats cliniques obtenus après 2 et 7 jours de traitement.

Le premier critère d'évaluation était l'évolution de la douleur, facile à déterminer et élément capital autant pour le patient que pour le praticien qui doit en principe attendre sa disparition plus ou moins complète afin de pouvoir entreprendre l'indispensable traitement local. Le second critère consistait en l'observation des signes facultatifs, c'est-à-dire de manifestations inconstantes de la desmodontite: température, formation d'abcès et adénite. L'apparition, l'aggravation ou la régression de ces phénomènes devait permettre d'apprécier l'efficacité du traitement.

Sur ces bases, nous avons établi une échelle d'efficacité thérapeutique comportant 4 degrés: nul, mauvais, bon, excellent, correspondant aux définitions suivantes:

— *nul* :

la douleur n'a pas diminué, ou a même augmenté, lorsqu'on exerce une faible pression axiale sur la dent; des signes cliniques facultatifs sont apparus ou se sont aggravés.

— *mauvais* :

la douleur n'a pas diminué de façon sensible, la pression axiale est toujours mal supportée; les signes cliniques facultatifs n'ont pas régressé;

— *bon* :

la douleur à la pression axiale est quasi nulle et il faut recourir à la percussion pour la provoquer; les signes cliniques facultatifs sont en régression;

— *excellent* :

toute douleur à la percussion ou à la pression a totalement disparu; les signes cliniques facultatifs sont en voie de disparition ou ont complètement disparu.

Cette fiche ayant été remplie pour chacun des 36 patients, la liste de référence a été retirée de son enveloppe cachetée et les fiches ont été réparties en fonction de cette liste, en 2 groupes; le premier comprenant ceux qui avaient reçu de la Stabicilline, le second ceux qui avaient été traités au Bactrim.

3.2. *Dépouillement statistique*

Sous cette dénomination, nous avons regroupé des informations cliniques importantes pour juger de la valeur des résultats obtenus et des possibilités d'utilisation pratique de la thérapeutique appliquée.

Leur analyse, réalisée par le docteur NIEDERBERGER, statisticien du Département de recherches cliniques ROCHE, et résumée dans le tableau 3 (page 24), souligne la grande homogénéité de notre casuistique.

En effet, si l'on considère l'âge, le sexe, l'hygiène buccale, l'état de la gencive et l'adénopathie des patients choisis, il apparaît que le groupe de ceux qui ont reçu la Stabicilline présente, comparativement à ceux qui ont été traités avec le Bactrim, les mêmes caractéristiques. En bref, la sélection au hasard des patients a permis d'obtenir deux groupes très semblables et par conséquent comparables.

Chapitre 4 : RÉSULTATS

4.1. Examens de sang

Comme le montrent les tableaux 4 (page 25) et 5 (page 26), ils n'ont révélé aucune altération de la formule sanguine. Tous les patients observés avaient, avant et après le début du traitement, un nombre de globules rouges et d'éléments blancs ne présentant aucune variation significative par rapport à la normale. Les valeurs extrêmes, inférieures et supérieures, étaient, en effet, de 4,1 M/mm³ et 5,9 M/mm³ pour les globules rouges, et 4.500/mm³ et 12.800/mm³ pour les globules blancs.

4.2. Effets secondaires

Malgré l'âge parfois avancé de nos patients (9 d'entre-eux avaient 61 ans et plus), nous n'avons enregistré qu'un nombre restreint, 8 cas au total, d'effets secondaires pouvant être imputés au médicament administré.

Une seule fois l'essai a dû être interrompu en raison de vomissements répétés consécutifs à l'usage du Bactrim. Dans les autres cas, ces manifestations, dûes autant à la Stabicilline qu'au Bactrim, ont été bénignes et ont permis la poursuite normale du traitement. Leur nature est précisée dans le tableau 6 (page 27).

4.3. Efficacité thérapeutique

Nous l'avons évaluée, selon les 4 degrés définis, après 2 et 7 jours de traitement.

4.3.1. Stabicilline

Après 2 jours de traitement, elle s'est révélée nulle pour un seul patient, mauvaise dans 4 cas, bonne ou excellente dans les autres, soit pour près de 75% des patients.

Après 7 jours de traitement un seul patient n'était pas soulagé efficacement, alors que tous les autres avaient réagi positivement, la symptomatologie ayant même complètement disparu chez plus de 50% des patients considérés.

4.3.2. *Bactrim*

Avec le Bactrim nous avons obtenu des résultats statistiquement semblables.

Après 2 jours de traitement, l'efficacité thérapeutique était nulle pour 3 patients, mauvaise pour 4; pour les 58,8% restant les résultats étaient bons ou excellents.

Après 7 jours aucun patient ne montrait un résultat nul, dans 2 cas il était mauvais; il était bon dans 41,2% des cas et excellent pour 47%

L'ensemble des résultats d'efficacité thérapeutique constitue le contenu des tableaux 7 (page 27) et 8 (page 28).

Chapitre 5 : DISCUSSION

Lorsqu'il envisage de traiter une desmodontite aigüe d'origine infectieuse, le praticien doit avoir, comme déjà signalé, deux objectifs primordiaux: soulager rapidement le patient de sa douleur et juguler l'infection. Pour cela deux possibilités s'offrent à lui: un traitement local ou un traitement par voie générale. Fréquemment il choisira la première.

Ainsi MARMASSE (1969), GABRIEL (1955) et MAISTO (1967) préconisent de procéder immédiatement à la trépanation de la dent causale pour permettre un éventuel drainage et une désinfection endodontiques. Cette méthode présente un inconvénient majeur, celui d'être toujours très douloureuse et souvent même impossible à appliquer. Pour pallier cet inconvénient NICHOLLS (1967) propose de recourir à l'anesthésie locale. Cela signifie courir le risque de faire diffuser l'anesthésique dans un tissu infecté et favoriser ainsi la dissémination des germes, d'où accentuation de l'altération tissulaire préexistante. Pour ces raisons, SCHMUZIGER (1951) condamne ce procédé. Le traitement par voie générale consiste à administrer, per os le plus souvent, un agent antibactérien, sulfamidé ou antibiotique. Cette méthode encourt trois critiques. Nous allons les citer et faire valoir des publications démontrant que leur importance est beaucoup plus faible que certains le pensent.

1) *Formation de souches bactériennes résistantes*

C'est la critique la plus importante. Il serait en effet regrettable de rendre un individu insensible à l'action d'un médicament antibactérien d'usage courant dans la lutte contre des infections majeures. Or les travaux de CAWSON (1968) et PITTON (1971) tendent à prouver que l'apparition de souches bactériennes résistantes n'a aucun rapport avec l'absorption de médicaments antibactériens.

GOODMAN et GILMAN (1971) et BARBER (1960) partagent cette opinion. Pour ces auteurs, les résistances sont dues d'une part aux mutations — c'est-à-dire à des transformations génétiques spontanées survenant au hasard et pouvant aboutir à la suppression du point d'impact du médicament sur la bactérie réputée sensible — et d'autre part à la sélection qui consiste en la multiplication des souches résistantes aux dépens des souches sensibles décimées par le médicament.

2) *Apparition d'une leucopénie*

Les analyses de sang, que nous avons réalisées à titre de contrôle, montrent qu'aucun des patients examinés n'a subi une telle diminution du nombre de ses leucocytes. La baisse généralement constatée (tableau 5, page 26), est faible et n'a aucune signification d'anormalité. PEDRINIS (1961) fait la même constatation et précise que les premières modifications de la formule sanguine n'apparaissent qu'à partir du dixième jour, c'est-à-dire au-delà de la durée thérapeutique utilisée dans notre étude.

3) *Effets secondaires*

Les très nombreux travaux consacré au Bactrim et à la pénicilline-V font souvent mention d'effets secondaires. Notons que leur fréquence est en moyenne de 3% des cas traités et que leur manifestation la plus courante consiste en des troubles digestifs. (BICKEL, 1956; BRUNNER et GIOVANNINI, 1955; GIRARDET, 1970; MARTIN DU PAN, 1970; HUGHES, 1969). Nos observations personnelles, objet du tableau 6 (page 27), donnent un résultat identique.

Il pouvait à priori sembler douteux qu'une thérapeutique anti-infectieuse par voie générale puisse donner des résultats satisfaisants dans le traitement de la desmodontite aiguë d'origine infectieuse. Cependant les constatations de FERNEX (1942), qui cite un cas de sédation rapide des douleurs après administration orale de Cibazol, et celles de PEDRINIS (1961) nous permettaient d'espérer une efficacité significative, d'autant plus que les travaux d'INGLE et OGILVIE (1965) ont mis en évidence la riche vascularisation des tissus atteints par l'affection qui nous préoccupe. Cette irrigation très développée devrait entraîner une concentration élevée de médicament dans le desmodonte. En outre NORRIS et BECKER (1965) ont réalisé une étude semblable entre le Madribon (ROCHE) et la pénicilline-V. Ils ont sélectionné 80 patients souffrant d'abcès très douloureux d'origine apicale dont le traitement local n'était pour une raison ou une autre pas souhaitable. Les 40 patients nés une année impaire ont reçu une fois 4 comprimés de Madribon, puis 1 comprimé toutes les 12 heures pendant 5 jours; les 40 autres, nés une année paire, ont été traités avec une dose initiale de 500.000 UI de pénicilline-V, puis 250.000 UI toutes les 6 heures pendant 5 jours. Des cultures de prélèvements bactériens péri-apicaux ont montré que l'infection était causée par une flore variée et semblable pour les deux groupes de patients. Les critères d'évaluation de l'efficacité du traitement étaient l'évolution de la douleur et le contrôle de l'infection.

Les résultats furent satisfaisants autant avec le Madribon qu'avec la pénicilline-V et les auteurs concluent qu'il convient d'envisager d'autres critères pour porter son choix sur l'un plutôt que sur l'autre des deux médicaments.

En nous référant à ces constatations, nous pouvions logiquement envisager d'obtenir une efficacité thérapeutique certaine, le point important était de l'évaluer aussi précisément que possible. Dans ce but nous avons défini des critères d'appréciation déterminant une échelle de quatre degrés qui repose sur des bases impossibles à mesurer, mais évaluables de façon satisfaisante. Le regroupement des observations cliniques d'efficacité thérapeutique ainsi effectuées nous a fourni les éléments du tableau 7 (page 27) qui nous montre qu'après deux jours de traitement, le pourcentage des résultats satisfaisants atteint 73,6 avec la Stabicilline et 58,8 avec le Bactrim. Après 7 jours, ces chiffres sont, selon le tableau 8 (page 28), respectivement 94,7 et 88,2. Cela signifie que les deux médicaments sont rapidement très efficaces et que de ce point de vue, ils sont également recommandables, les légères différences notées n'ayant aucune valeur statistique.

Il aurait été extrêmement intéressant de pouvoir comparer l'évolution des desmodontites ainsi traitées avec celle d'un groupe témoin qui aurait reçu un placebo. Il est évident que cette expérience n'a pas été possible, l'éthique médicale nous interdisant de laisser évoluer librement une infection diagnostiquée de façon certaine.

Relevons la grande homogénéité de notre casuistique (tableau 3, page 24), obtenue par la sélection de patients souffrant tous de la même affection et répartis au hasard en deux groupes. Ces caractéristiques de notre méthode d'investigation nous ont permis des comparaisons précises sur un nombre de cas limité à 36 par le statisticien, pour qui les enseignements ainsi explicites paraissent incontestables.

S'il s'agit de vouloir donner la préférence à la Stabicilline ou au Bactrim, nous ne pouvons donc pas baser notre choix sur le critère "efficacité thérapeutique"; il convient par conséquent de chercher d'autres éléments permettant de mettre en évidence les avantages du premier sur le second ou vice-versa. Nous nous référerons pour cela aux qualités que, d'après GOODMAN et GILMAN (1970), l'antibiotique idéal devrait posséder. Nous remarquons alors que la majorité des qualités qu'ils considèrent ont une incidence directe sur les effets cliniques dont notre étude a révélé la similitude pour les deux médicaments que nous comparons. Deux points seulement font exception. Ce sont la posologie journalière et le prix d'une cure.

Pour le premier point, remarquons que le Bactrim, qui doit être administré toutes les 12 heures, est plus commode dans son application que la Stabicilline que l'on doit absorber toutes les 6 heures.

En ce qui concerne le second point, si l'on considère un traitement d'une durée de 5 jours avec une dose journalière de 4 comprimés de Bactrim ou de 2 millions d'unités I de Stabicilline, soit la posologie utilisée pour notre étude, nous constatons que les deux médicaments ont un prix équivalent.

En conclusion, nous avons constaté que le traitement local de la desmodontite aigüe d'origine infectieuse était souvent difficile, voire même impossible, principalement à cause des douleurs intenses qu'il déclenche. Puisque le traitement antibactérien par voie générale, autant avec la Stabicilline qu'avec le Bactrim, a permis de juguler l'infection et de soulager rapidement et efficacement la quasi totalité des patients observés, et ce sans inconvénients majeurs tels qu'effets secondaires immédiats ou formation de souches bactériennes résistantes, il nous semble que le traitement initial de la desmodontite aigüe d'origine infectieuse doit figurer au nombre des indications autant de la Stabicilline que du Bactrim.

RÉSUMÉ

Dans le but de réaliser une étude clinique comparative en double anonymat entre la Stabicilline et le Bactrim, nous avons sélectionné 36 patients souffrant d'une desmodontite aigüe consécutive à une nécrose pulpaire septique et dont le traitement local (trépanation, désinfection) s'avérait difficile.

Le double anonymat a été obtenu de la manière suivante:

Chaque patient a reçu un emballage standard numéroté selon une liste de référence conservée sous pli fermé pendant toute la durée de l'expérimentation.

Ce mode de faire nous a permis d'obtenir deux groupes de patients homogènes.

Les patients du premier groupe ont reçu, toutes les 6 heures durant 7 jours, 500.000 UI de pénicilline-V-K, principe actif de la Stabicilline. Ceux du second groupe ont absorbé, pendant une durée égale, l'équivalent de 2 comprimés de Bactrim toutes les 12 heures.

Aucune thérapeutique concomitante n'a été appliquée.

En prenant pour critères l'évolution de la douleur et des signes cliniques facultatifs (température, formation d'abcès, adénite), critères définis avec une certaine précision relative et déterminant une échelle d'appréciation de l'efficacité thérapeutique comportant 4 degrés (nul, mauvais, bon, excellent), nous avons observé cliniquement la valeur des thérapeutiques appliquées. L'un et l'autre des deux médicaments comparés se sont ainsi révélés d'une efficacité curative très grande et équivalente, et ce avec un minimum d'effets secondaires tels que vomissements, nausées ou maux de tête.

Ces observations nous permettent de considérer la Stabicilline et le Bactrim comme deux médicaments particulièrement efficaces dans le traitement de la desmodontite aigüe d'origine infectieuse.

Tableau 1 : Potentialisation (BUSHBY et HITCHINGS 1968)

<i>Médicament</i>		<i>Survivants %</i>
<i>Triméthoprime (mg/souris)</i>	<i>Sulphadiazine (mg/souris)</i>	
5,0	—	67
2,0	—	0
2,0	2,0	100
1,0	1,0	83
0,5	2,0	100
0,5	1,0	83
0,2	1,0	67
—	2,0	0
—	—	0

Dans ce tableau il ressort qu'il est possible d'obtenir un effet maximum avec des doses faibles, d'où diminution de la toxicité.

Tableau 2 : Bactériologie comparée

+ = bactérie sensible

± = bactérie peu sensible

o = bactérie insensible

<i>Flore des canaux infectés (MUMFORD 1966)</i>	<i>Bactrim (ROCHE 1970)</i>	<i>Stabicilline (THOMA 1969)</i>
Streptocoques	+ (faecalis est ±)	+
Staphylocoques	+	+(sauf les souches produisant de la pénicillinase)
Méningo — et gonocoques	+	+
Cornybacterium diphteriae	+	+
Entérobactéries (coli, salmonelles, proteus)	+	o
Haemophilus (influenzae, pertussis)	+	o
Bacillus (anthracis, subtilis, mesentericus)	+	+

Tableau 3 : Homogénéité de la casuistique

<i>Patients</i>	<i>Stabicilline (19 patients)</i>	<i>Bactrim (17 patients)</i>
Age		
20-40 ans	9	10
41-60 ans	5	3
61 ans et plus	5	4
Sexe		
♂ = mâle	11	8
♀ = femelle	8	9
Hygiène		
insuffisante	13	12
bonne	6	5
Etat de la gencive		
saine	6	5
enflammée	13	12
Adénopathie		
oui	4	7
non	15	10

Tableau 4 :

Variation du nombre de globules rouges/mm³ de sang
entre le début du traitement et le septième jour

<i>BACTRIM</i>		<i>STABICILLINE</i>	
<i>Variation</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Variation</i>	<i>Nombre de cas</i>
+ 400.000	3	+ 800.000	1
+ 100.000	2	+ 400.000	1
± 0	1	+ 200.000	1
− 100.000	1	+ 100.000	1
− 200.000	2	± 0	5
− 300.000	1	− 100.000	1
− 400.000	1	− 200.000	1
− 900.000	1	− 400.000	2
		− 600.000	1
Total − 1.400.000	12	+ 200.000	14

Tableau 5:

Variation du nombre de globules blancs/mm³ de sang
entre le début du traitement et le septième jour

<i>BACTRIM</i>		<i>STABICILLINE</i>	
<i>Variation</i>	<i>Nombre de cas</i>	<i>Variation</i>	<i>Nombre de cas</i>
+ 1.500	1	+ '300	1
+ .100	1	+ .100	1
— .200	1	— .500	1
— .300	1	— .800	2
— .400	1	— .900	1
— .900	1	— 1.100	1
— 2.100	2	— 1.600	1
— 2.200	1	— 1.700	1
— 2.900	1	— 2.100	1
— 3.000	1	— 2.200	1
— 4.500	1	— 2.800	1
		— 3.200	1
		— 3.600	1
Total—14.900	12	— 20.100	14

Tableau 6 : Effets secondaires

<i>Effet secondaire</i>	<i>Stabicilline</i>	<i>Bactrim</i>
maux de tête	1	0
insomnies	0	1
nausées	2	1
vomissements	0	1
brûlures d'estomac	0	1
diarrhée	1	0

Tableau 7 : Efficacité thérapeutique après 2 jours de traitement

	<i>nul</i>	<i>mauvais</i>	<i>bon</i>	<i>excellent</i>
Stabicilline (19 cas)	1 soit 5,3%	4 soit 21%	12 soit 63,1%	2 soit 10,5%
	insuffisant 26,3%		satisfaisant 73,6%	
Bactrim (17 cas)	3 soit 17,6%	4 soit 23,6%	8 soit 47%	2 soit 11,8%
	insuffisant 41,2%		satisfaisant 58,8%	

Tableau 8 : Efficacité thérapeutique après 7 jours de traitement

	<i>nul</i>	<i>mauvais</i>	<i>bon</i>	<i>excellent</i>
Stabicilline (19 cas)	0 soit 0%	1 soit 5,3%	7 soit 36,8%	11 soit 57,9%
	insuffisant 5,3%		satisfaisant 94,7%	
Bactrim (17 cas)	0 soit 0%	2 soit 11,8%	7 soit 41,2%	8 soit 47%
	insuffisant 11,8%		satisfaisant 88,2%	

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMSON, I.I., NORRIS, J.P. (1966): Atlas of Endodontic Technic, a clinical guide. Mosby Company Edit., St-Louis.
- BARBER, M. (1960): Antibiotica and Chimiotherapia, p. 142-147. Krager Edit., Bâle.
- BAUME, L.J., HOLZ, J., BLANC, P.-M. (1972): Le traitement de la catégorie IV des pulpopathies 1ère partie: La terminologie, l'étiologie et la pathogénie de la nécrose pulpaire. Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie, vol. 82, No 11, p. 1161-1187.
- BERLIN, H., BRANTE, G.: Studies of Oral Utilization of Penicillin-V. (1959) in *Antibiotics Annual 1958-1959*. Medical Encyclopedia Edit., New York.
- BICKEL, G., RENTCHNIK, P., POSTERNAK, Y., HATAM, K.: La phénoxyméthyl-pénicilline ou pénicilline V acido-résistante, nouvelle pénicilline active par voie orale. (1956) *Journal Suisse de Médecine* No 23, p. 665-669.
- BRANDL, E., GIOVANNINI, M., MARGREITER, H.: Untersuchungen über das säurestabile, oral wirksame Phenoxymethyl-penicillin (Penicillin V). (1953) *Wiener Medizinische Wochenschrift*, No 33/34, p. 602-607.
- BRANDMAN, O., ENGELBERG, R.: Metabolism Studies with Ro 4-2130, a new Sulfonamide. (1960) *Current Therapeutic Research*, Vol. 2, No 8, p. 364-368.
- BRUNNER, R., GIOVANNINI, M.: Neuzeitliche orale Penicillintherapie. (1955) *Der Praktische Arzt*, Nr. 102, p. 772-782.
- BUSHBY, S.R.M., HITCHINGS, G.H.: Trimethoprim, a Sulphonamide Potentiator. (1968) *British Journal of Pharmacology and Chemotherapy*, vol. 33, No. 1, p. 72-90.
- CAWSON, R.A. (1968): Essentials of Dental Surgery and pathology. Churchill Edit., London.
- DIMMLING, Th.: Zur Frage der Resorption verschiedener Penicillin-V-Präparate. (1970) *Praxis* No 47, p. 1661-1666.
- DOBBS, E.C., PRINZ, H. (1951): Pharmacology and Dental Therapeutics. Mosby Company Edit., 10ème Ed., St-Louis.
- FERNEX, E.: Les sulfamidés (1942). *Revue mensuelle suisse d'odonto-stomatologie*, vol. 52, p. 412-427.
- FINN, S.B. (1967): Clinical Pedodontics, 3ème édition, Saunders Edit., London.
- GABRIEL, R.: Monoarthrites aigües, traitement. (1955) *Pratique Odonto-Stomatologique*, No 1031.
- GIOVANNINI, M.: Vergleichende Untersuchungen von Penicillin G und Penicillin V nach oraler Verabreichung. (1954), *Wiener Medizinische Wochenschrift*, Nr. 46, p. 910-911.
- GIRARDET, P., BONIFAS, V., DRAPEL, J.B., FRUTIGER, P.: L'association Trimethoprime-Sulfaméthoxazole en pédiatrie. (1970) *Rev. méd. Suisse rom.* No 5, p. 383-393.

GOODMAN, L.S., GILMAN, A. (1970): The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4^{ème} édition, Mac Millan Company Edit., London.

GROSSMANN, L.I.: Bacteriologic status of periapical tissue in 150 cases of infected pulpless teeth. (1959) *Journal of Dental Research*, No 38, p. 101-104.

HELD, A.-J., CHAPUT, A. (1959): Les parodontolyses, Pathologie Clinique, Thérapeutique. Julien Prêlat Edit., Paris.

HENNION, P., MARIE, M.P.: Indications, technique et résultats d'une expérience de 10 ans portant sur le traitement de plus de 2.500 dents mortifiées et infectées. (1963) *Actualités Odonto-Stomatologiques*, No 164, p. 247-293.

HEWITT, W.L.: The Penicillins, a Review of Strategy and Tactics. (1963) *J.A.M.A.*, vol. 185, No 4, p. 118-126.

HITCHINGS, G.H.: Species differences among dihydrofolate reductases as a basis for chemotherapy, (1969) *Postgraduate Medical Journal*, vol. 45, p. 7-10.

HUGHES, D.T.D., DREW, C.D.M., JOHNSON, T.B.W., JARVIS, J.D.: Trimethoprim and Sulphamethoxazole in the Treatment of Chronic Chest Infections. (1969) *Chemotherapy*, vol. 14, p. 151-157.

JUNCHER, H., RAASCHOU, F.: Resorption und löslichkeit oraler V-Penicillin-Präparate. (1957) *Wochenschrift für Ärzte*, No 20, p. 607-613.

KRUGER, G.O. (1964): Textbook of Oral Surgery, 2^{ème} édition, Mosby Company Edit., St-Louis.

KUSCHINSKY, G., LUELLMANN, H. (1970): Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 4^{ème} édition, Thieme Edit., Stuttgart.

MAISTO, O.A. (1967): Endodoncia. Editorial Mundi Edit., Buenos-Aires.

MARMASSE, A. (1969): Dentisterie opératoire, 4^{ème} édition, Baillière et fils Edit., Paris, Tome 1, Dentisterie thérapeutique.

MARTIN DU PAN, R., BRECHET, J.-P.: L'emploi du Bactrim en pédiatrie. (1970) *Rev. méd. Suisse rom.*, vol. 90, p. 631-640.

MUMFORD, J.M. (1966): Endodontics, The diagnosis and treatment of pulp disease and its sequelae. Pergamon Press Edit., Oxford, vol. 4.

NICHOLLS, E. (1967): Endodontics. John Wright Edit., Bristol.

NORRIS, J.P., BECKER, E.F.: A clinical comparison of sulfadimethoxine and penicillin in the endodontic management of acute dentoalveolar infection. (1965) *Journal of Oral Therapeutics and Pharmacology*, vol. 1, p. 376-382.

OGILVIE, A.L., INGLE, J.I. (1965): An Atlas of Pulpal and Peri-apical Biology. Lea et Febiger Edit., Philadelphia.

PEDRINIS, T.: Expérimentation d'un nouveau sulfamide en stomatologie: Le "Madribon Roche". Université de Genève (Thèse) 1961.

PITTON, J.S.: Les facteurs de résistance aux antibiotiques chez les entérobactériacées. (1971) *Méd. et Hyg.*, No. 973, p. 1225-1226.

SCHMUZIGER, P. (1951): Anaesthesie in der Zahn und Kieferheilkunde, Huber Edit., Bern.

SCHWARTZ, D.E., ZIEGLER, W.H.: Assay and Pharmacokinetics of trimethoprim in men and animals. (1969) *Postgraduate Medical Journal*, vol. 45, p. 32-37.

SIEGMUND, H.: Die Odontogene Otitis des Kieferknochens. Beiträge z. Pathol. Anat. 83: 289-312, 1930.

SOUBIRAN, J.M.: Les nouvelles pénicillines de synthèse utilisables par voie orale. *Actualités Odonto-Stomatologiques* (1954). No. 173, p. 349-368.

THOMA, K.H. (1969): Oral Surgery, 5ème édition, Mosby Company Edit., St-Louis, Vol. 1.

WALTER, A.M., HEILMEYER, L. (1969): Antibiotika Fibel, 3ème édition, Thieme Edit., Stuttgart.

